

Étude de l'action physiologique
DE
LA COCAÏNE

ET EN PARTICULIER DE SON ACTION SUR L'APPAREIL CIRCULATOIRE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Et soutenue publiquement le vendredi 7 août 1885

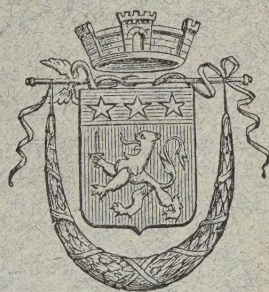
PAR

H. DALPHIN

Lauréat de la Faculté de Médecine de Lyon (Concours de 1882 et de 1883)

Mention honorable 1884

Né à Dôle (Jura), le 6 février 1861



LYON

IMPRIMERIE ADMINISTRATIVE A. WALTENER ET C^e

14, RUE DE LA BELLE-CORDIÈRE, 14

Août 1885

Étude de l'action physiologique
DE
LA COCAÏNE

ET EN PARTICULIER DE SON ACTION SUR L'APPAREIL CIRCULATOIRE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Et soutenue publiquement le vendredi 7 août 1885

PAR

H. DALPHIN

Lauréat de la Faculté de Médecine de Lyon (Concours de 1882 et de 1883)

Mention honorable 1884

Né à Dôle (Jura), le 6 février 1861



LYON

IMPRIMERIE ADMINISTRATIVE A. WALTENER ET C^{ie}

14, RUE DE LA BELLE-CORDIÈRE, 14

Août 1885

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET	DOYEN
BONDET	} ASSESSEURS
CROLAS	
MONOYER	

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DESGRANGES, B. TEISSIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.	}	MM. LÉPINE.
Cliniques chirurgicales.		BONDET.
Clinique obstétricale et Accouchements.	}	OLLIER.
Clinique ophthalmologique		TRIPPIER (LÉON).
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques	}	BOUCHACOURT.
Clinique des Maladies mentales.		GAYET.
Physique médicale	}	GAILLETON
Chimie minérale.		PIERRET.
Chimie organique et Toxicologie	}	MONOYER.
Matière médicale et Botanique.		GLÉNARD.
Zoologie et Anatomie comparée.	}	CAZENEUVE.
Anatomie		CAUVET.
Anatomie générale et Histologie	}	LORTET.
Physiologie.		PAULET.
Pathologie interne	}	RENAUT.
Pathologie externe		MORAT.
Pathologie et Thérapeutique générales.	}	J. TEISSIER.
Anatomie pathologique.		BERNE.
Médecine opératoire.	}	MAYET.
Médecine expérimentale et comparée.		TRIPPIER (Raymond).
Médecine légale.	}	PONCET.
Hygiène.		CHAUVEAU.
Thérapeutique.	}	LACASSAGNE.
Pharmacie		ROLLET.
		SOULIER
		CROLAS.

PROFESSEURS ADJOINTS

Clinique médicale	MM. RAMBAUD.
Cours complémentaire d'Accouchements.	DELORE.

CHARGÉS DES CLINIQUES COMPLÉMENTAIRES

Clinique des Maladies des Femmes	MM. LAROYENNE.	Chargé du cours.
Clinique des Maladies des Enfants.	PERROUD	Chargé du cours.

AGRÉGÉS

MM. BARD.	MM. LEVRAT.	MM. SABATIER.
BEAUVISAGE.	LINOSSIER	VINAY.
BOUVERET.	PERRET.	VINCENT.
CHANDELUX.	POLLOSSON.	
DEBIERRE.	POULLET.	CHARGÉ DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ
LAURE.		M. CHARPY.

M. ÉTIÉVANT, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. MORAT, Président; M. MONOYER, Assesseur; MM. PERRET et CHARPY, Agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES CHERS PARENTS

ET

GRANDS PARENTS

Faible témoignage de reconnaissance

A MA BIEN CHÈRE SOEUR

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MORAT

INTRODUCTION

A un moment où l'attention du monde médical est fixée sur la cocaïne, il nous a paru intéressant de présenter l'état de la question du mode d'action du nouvel agent au point de vue physiologique exclusivement, et de chercher à préciser le rôle un peu controversé de cet alcaloïde sur le cœur et la circulation générale.

D'un autre côté, nous ne nous dissimulons pas les difficultés de l'expérimentation physiologique. — Mais les encouragements de M. le professeur Morat ont triomphé de notre appréhension, et nous nous sommes mis à l'œuvre avec confiance et persévérance. Ce travail pour lequel nous sollicitons l'indulgence de nos juges, est l'exposé fidèle des faits que nous avons observés.

Nous avons adopté la division suivante :

1^o Dans un premier chapitre nous exposerons les

recherches chimiques, assez peu nombreuses du reste, entreprises sur des feuilles de coca.

2^o Un second chapitre sera rempli par l'histoire des travaux physiologiques parus sur la cocaïne.

3^o Un troisième chapitre enfin sera consacré aux recherches expérimentales que nous avons faites au laboratoire de physiologie de la Faculté de Médecine, sur les animaux à sang chaud et à sang froid. — Ce troisième chapitre sera subdivisé lui-même en trois paragraphes :

Le premier nous servira à décrire succinctement les effets locaux de la cocaïne.

Dans le second, nous passerons rapidement en vue les phénomènes généraux dûs aux fortes doses de l'alcaloïde, dans la double série des animaux à sang froid et des animaux à sang chaud.

Le troisième, celui auquel nous donnons le plus de développements, contiendra l'exposé des modifications intéressantes qui se passent du côté de l'appareil circulatoire sous l'influence des doses *variables* de cocaïne.

Ce chapitre sera terminé par des conclusions concernant l'action exclusive de la cocaïne sur le cœur et la circulation.

Avant de pénétrer dans notre sujet, nous voulons exprimer à M. le professeur Morat notre profonde reconnaissance pour la bienveillance avec laquelle il nous a toujours accueilli dans son laboratoire, et l'intérêt qu'il nous a porté dans le cours de ce travail inaugural que nous exécutons sous ses yeux.

M. le docteur Reboul, chef des travaux physiolo-

giques, toujours prêt à nous consacrer une partie de son temps, a bien voulu répéter pour nous plusieurs expériences personnelles, d'une grande délicatesse d'exécution, qu'il avait réalisées sur la grenouille, dans des recherches qu'il avait entreprises avec la cocaïne. Il nous permettra de lui adresser ici nos plus sincères remerciements.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553416_0025

CHAPITRE I

De la cocaïne au point de vue chimique. — Ses modes de préparation.

La cocaïne ($C^{32} H^{240} Azo^8$) est une base organique cristallisable extraite des feuilles de l'érythroxyton coca, arbrisseau origine du Pérou.

On s'accorde généralement à reconnaître que c'est Niemann, le préparateur du professeur Wöhler, de Göttingue, qui parvint le premier à en faire l'isolement (1).

(1) D'après une autre version moins répandue que la précédente, la priorité de la découverte de la cocaïne appartiendrait à un américain, le docteur Samuel R. Percy, de New-York. Dès 1857, Percy aurait présenté à l'Académie de médecine de New-York, un mémoire dans lequel il établirait que le chlorhydrate d'érythroxyline (c'est ainsi

Les feuilles sur lesquelles Niemann commença ses recherches avaient été rapportées de Lima par le docteur Scherzer attaché à l'expédition de la frégate autrichienne Novara, et mises à la disposition de Wöhler par M. Haidinger, de Vienne.

Voici le procédé de Niemann :

« Les feuilles de coca, finement coupées, sont mises à macérer pendant plusieurs jours dans de l'alcool à 85° centigrades, aiguisé d'un peu d'acide sulfurique; le liquide, d'un vert brun foncé, est exprimé, filtré, puis additionné d'un léger lait de chaux. Il s'en sépare ainsi diverses substances, notamment une partie de la chlorophylle et une matière cireuse, laquelle peut être rendue complètement incolore. Après filtration, cette liqueur alcaline est neutralisée avec de l'acide sulfurique, l'alcool est séparé par distillation, et le reste est évaporé au bain-marie. On délaye le résidu dans de l'eau, il s'en sépare alors une matière d'un vert-noirâtre, demi-liquide, renfermant le restant de la chlorophylle, et l'on obtient une solution d'un brun jaunâtre qui contient la cocaïne à l'état de sulfate. »

En traitant cette liqueur par le carbonate de soude, on obtient la cocaïne impure sous forme de précipité

que la nouvelle base était dénommée) possède la propriété singulière d'émousser la sensibilité de la langue à la façon de l'aconitine, mais d'une façon moins persistante.

Enfin, d'après le docteur Knapp, de New-York (*The London medical Record*, 1884, p. 512, art 3422), Gardeke, en 1855, aurait retiré des feuilles de coca une base organique à laquelle il donna, lui aussi, le nom d'érythroxyline.

brun. En reprenant celui-ci avec l'éther et l'évaporant, il reste une masse amorphe, encore jaunâtre et odorante, dans laquelle ne tardent pas à se former des cristaux groupés en anneaux. Par plusieurs cristallisations dans l'alcool, l'alcaloïde peut être obtenu parfaitement pur et incolore.

La cocaïne cristallise en petits prismes incolores et inodores, elle est peu soluble dans l'eau, plus soluble dans l'alcool, très soluble dans l'éther.

Sa réaction est fortement alcaline. Elle a une saveur amère, et se caractérise par une sorte d'insensibilité passagère qu'elle communique à l'endroit de la langue qu'elle a touché.

Lossen, continuateur de Niemann enlevé prématurément à la science, étudia la cocaïne surtout au point de vue de ses produits de décomposition.

Chauffée avec de l'acide chlorhydrique la cocaïne, dit Lossen, se dédouble en acide benzoïque et en une nouvelle base qu'il appelle ecgonine.

Ceci confirme une observation précédemment faite, à savoir que le chlorure double d'or et de cocaïne donne lieu, à chaud, à un dégagement d'acide benzoïque. Cette instabilité de la cocaïne permet d'expliquer ce fait qu'on n'a pu en obtenir en opérant sur les dissolutions acides provenant du traitement du coca. Dans tous les cas, il faut éviter la présence des acides lorsqu'on veut préparer la cocaïne au moyen des feuilles du coca.

Voici donc le procédé que M. Lossen recommande :

2° La plante ayant été mise à digérer à plusieurs reprises avec de l'eau à 60° ou 80°, on réunit les

extraits aqueux que l'on précipite par de l'acétate de plomb. On filtre, on élimine le plomb au moyen du sulfate de soude et l'on concentre au bain-marie. Puis on ajoute du carbonate de soude et l'on agite avec de l'éther. On réitère cinq ou six fois avec de l'éther renouvelé. L'alcaloïde est dissous dans ce dernier qu'on élimine, en majeure partie, par voie de distillation. Le résidu abandonné à lui-même fournit de la cocaïne brute que l'on purifie d'abord en triturant avec de l'eau froide, pour enlever des matières colorantes, et en soumettant ensuite au traitement déjà indiqué par Niemann, (traitement consistant à faire cristalliser plusieurs fois dans l'alcool le précipité brun de cocaïne impure).

En 1868, M. Moréno y Maiz, dans sa thèse inaugurale sur l'érythroxyllum coca et le cocaïne, se préoccupe aussi de l'extraction de celle-ci.

Il donne un procédé de préparation qui lui est personnel et qui est moins complexe que celui de Niemann : on mélange les feuilles de coca pulvérisées avec de l'hydrate de calcium; après 24 heures, on ajoute de l'alcool à 40 %; puis, après filtration, de l'acide sulfurique dilué, et on évapore plusieurs fois. On obtient ainsi, après addition de carbonate de soude, un précipité de cocaïne que l'on reprend avec de l'éther à 62° et que l'on laisse cristalliser.

Enfin, M. Duquesnel, le collaborateur de M. Laborde, dès 1882, décrivait trois principes différenciés extraits des feuilles de coca : 1° la cocaïne proprement dite; 2° la cocaïne, dite neutre; 3° la cocaïne liquide. Dans les comptes rendus de la Société de

Biologie (Séance du 13 mars 1885), l'auteur rappelle ses premiers essais, en les complétant. Nous ne pouvons que résumer ici brièvement le mode de préparation de la cocaïne proprement dite préconisé par M. Duquesnel.

4° On pulvérise les feuilles de coca et on les épuise dans un appareil à déplacement par de l'alcool à 85°. On distille les liqueurs pour retirer l'alcool et on additionne le résidu de la distillation d'une petite quantité d'acide tartrique (1 p. 100 de la plante employée) dissous au préalable dans une petite quantité d'eau. On ajoute ensuite de l'eau distillée, jusqu'à cessation du trouble, pour précipiter la chlorophylle et les substances résineuses et grasses. On filtre et on évapore à une douce chaleur, en consistance de sirop clair, le produit de la filtration. Ce produit renferme la cocaïne à l'état de tartrate soluble. On agite le produit avec de l'éther rectifié et lavé pour lui enlever encore des substances résineuses et colorantes, puis on l'additionne d'un léger excès d'ammoniaque et on l'agite de nouveau avec de l'éther rectifié qui s'empare des alcaloïdes. On répète plusieurs fois cette opération. Par la distillation, l'éther abandonne un résidu sirupeux que l'on verse dans une capsule où il ne tarde pas à cristalliser en grande partie. Quand ces cristaux ne paraissent plus augmenter, on exprime le résidu sur un filtre pour en séparer un liquide sirupeux très alcalin. Le filtre retient une masse cristalline que l'on obtient facilement en beaux cristaux d'une solution alcoolique additionnée de noir animal et filtrée puis évaporée à une douce chaleur.

Le sel dont nous nous sommes servi est le chlorhydrate de cocaïne soluble de Merck, fabricant à Darmstadt.

C'est une poudre légère, d'un blanc jaunâtre, de saveur un peu amère, inodore, très soluble dans l'eau.

CHAPITRE II

Historique.

Pour mettre un peu d'ordre dans l'exposé de l'état de la question et donner à cet historique un certain intérêt, nous subdiviserons ce chapitre II^e ainsi qu'il suit :

A. — Dans une première période de tâtonnements, de pénibles recherches, les observateurs, par des essais entrepris sur eux-mêmes ou parfois sur les animaux, étudient l'action *nutritive* des feuilles de coca, et l'action physiologique de leur alcaloïde : *la cocaïne*. L'accord est loin d'être parfait entre les divers expérimentateurs ainsi que cela était à prévoir. Cette phase de l'histoire de la cocaïne n'est marquée par

aucune application pratique de cette substance. Elle est pourtant remplie par quelques travaux consciencieux.

Mais, si les phénomènes qui caractérisent l'action de la cocaïne sont entrevus par quelques-uns des observateurs, ces phénomènes sont avancés timidement, sont confondus avec d'autres bien secondaires, ils ne se dégagent pas en un mot : aussi s'explique-t-on facilement que la thérapeutique n'ait rien recueilli de ces premiers essais.

Cette première période s'étendra, pour nous, des premières recherches de Schroff (1862) à l'important mémoire de von Anrep (1880), qui résume d'une façon complète l'état de la question à ce moment.

B. — Dans une deuxième phase, le terrain a été déblayé, l'action mystérieuse des préparations de coca sur la nutrition réduite à sa juste valeur. On part d'un fait clinique bien établi, de la propriété remarquable qu'ont les préparations de coca d'anesthésier les muqueuses nasale, pharyngée et laryngée, propriété mise en lumière par des médecins français, MM. Coupard et Fauvel, et utilisée par eux dans leur pratique spéciale des maladies du larynx.

Cette phase, marquée par quelques recherches expérimentales, est surtout une phase d'applications thérapeutiques

De 1880, époque où ont été faites les recherches expérimentales de MM. Coupard et Bordereau, elle viendra aboutir à l'année 1884.

C. — En 1884 enfin, la cocaïne reçoit de la part du docteur Karl Koller, de Vienne, la plus utile et la plus remarquable application qu'elle est sans doute appelée à avoir. Nous voulons parler de son application à la thérapeutique des affections douloureuses de l'œil et à la chirurgie oculaire.

Koller, en raison du retentissement si légitime de ses publications, mérite bien d'inaugurer cette troisième phase féconde en résultats thérapeutiques acquis et en promesses, et à laquelle les physiologistes ont prît une part sérieuse. C'est alors seulement que ces derniers, en possession des faits thérapeutiques connus et des résultats expérimentaux de leurs prédécesseurs, ont pu aborder le problème du mode d'action physiologique de la cocaïne.

1^{re} période. — 1^o C'est Schroff, de Vienne, qui, en 1862, a entrepris les premières expériences sur l'action physiologique de la cocaïne.

D'après lui, la cocaïne agit comme un narcotique pur. Dans sept expériences sur lui-même, il vit se manifester de la lourdeur de tête, de la somnolence, de l'affaiblissement des perceptions intellectuelles et de la mémoire, de l'impossibilité à donner une direction à ses idées.

Il pense que la place de cet agent est plutôt à côté du haschisch qu'à côté de l'opium, dans tous les cas que la cocaïne diffère essentiellement de la caféine.

Confirmant l'opinion de Niemann, il a constaté que le contact de la cocaïne avec la langue produit une insensibilité passagère de cette dernière.

2° Trois ans auparavant avait paru à Milan un travail sur la coca et ses propriétés physiologiques, par le docteur Mantegazza (Paolo) qui aurait introduit en Europe l'usage thérapeutique des feuilles de coca.

L'enthousiasme exagéré de l'auteur pour les feuilles de coca n'a pas peu contribué à accréditer l'erreur relative à leur prétendue propriété exhilarante et enivrante sur l'homme sain.

Les descriptions fantaisistes qu'il donne ont été reproduites dans presque toutes les monographies écrites sur le sujet après la sienne, mais ceux qui ont voulu refaire ses expériences ne les ont pas confirmées (Gazeau). On sait qu'il place la coca dans sa fameuse catégorie des aliments nerveux : elle active d'abord, suivant lui, les fonctions digestives ; à forte dose, elle amène une élévation de la température, augmente le nombre des respirations et celui des battements du poulx (Les infusions de feuilles de coca prises par lui étaient à une température de 61° 23).

Aux doses moyennes de 14 à 16 grammes, la coca excite le système nerveux. Des doses encore plus fortes provoquent des hallucinations et du délire.

3° Le docteur H. Rossier, de Vevey, en Suisse, dans un mémoire publié en 1861, sur l'action physiologique des feuilles de coca formula les conclusions suivantes :

1° A petites doses, la coca possède une action locale consistant en une augmentation passagère de la sécrétion salivaire suivie de sécheresse de la gorge et d'un sentiment de chaleur épigastrique ; en outre,

elle a une propriété tonique qui se traduit par la résistance à la fatigue.

2^o A haute dose, la coca agit comme narcotique spécial ; les effets les plus marqués sont un bien-être général, la paresse corporelle et intellectuelle, le ralentissement du pouls.

4^o En 1862, parut la thèse de Demarle, ayant pour titre : *Essai sur la coca du Pérou*.

L'auteur y étudie d'abord, tout naturellement, l'action nutritive des feuilles de coca : il cite les faits bien connus rapportés par Unanue de Lima, Tschudy, et Poeppig, d'Indiens ayant supporté de très grandes fatigues par l'usage des seules feuilles de coca, et il arrive en fin de compte à considérer la coca comme un aliment respiratoire, désassimilateur, au même titre que le thé et le café, quoique beaucoup au-dessus d'eux.

Dix grammes de coca en infusion froide dans deux cents grammes d'eau ont produit, chez lui, d'une façon constante, un *ralentissement* marqué du pouls. Parlant de l'action de la coca sur le système nerveux, il met en suspicion les effets exhalants de cette plante décrits avec tant de complaisance par le docteur Mantegazza.

Les préparations de coca à hautes doses, selon Demarle, amènent une dilatation de la pupille.

5^o Nous ne pouvons que citer la « Monographie de l'érythroxyton coca » de M. Gosse, de Genève, publiée à Bruxelles, en 1862. Signalons seulement, pour son originalité, l'influence curieuse sur la glande lacrymale qu'il prête à la coca. Cet effet consisterait

en une sensation de sécheresse des yeux et de la pituitaire, paraissant être le résultat direct d'un défaut de sécrétion de la glande lacrymale.

6^o En 1863, Fronmüller publie dans le *Prager Vierteljahreschrift* le résultat de ses recherches pharmacologiques sur le coca et le câ.

Les résultats obtenus sont peu instructifs.

Sur lui-même, il observa quelquefois de la tendance au sommeil ; dans d'autres cas, des étourdissements, une respiration singultueuse, de la mydriase. Mais sa conclusion est que la cocaïne ne représente nullement l'action si remarquable des feuilles de coca et qu'elle est un agent sans importance, du moins aux doses où il l'a employée.

7^o Dans la même année 1863, Ploss décrit une tentative d'empoisonnement par la cocaïne (*Schmidt's Jahrbuch*). Il s'agit d'un pharmacien qui aurait absorbé, dans l'intention de s'empoisonner, 1 gr. 5 d'une substance cristallisée extraite de deux livres de feuilles de coca. Dans les premiers instants qui suivirent l'ingurgitation, il se sentit tout-à-fait dispos, s'endormit d'un sommeil calme, mais bientôt fut réveillé par de violentes douleurs abdominales avec sensation de brûlure, ardeur et sécheresse de la bouche, soif vive, étourdissements et prostration. Le pouls et la température ne furent pas influencés. Quelques centigrammes de morphine procurèrent un sommeil paisible et une prompte amélioration. (Ajoutons que ce malade était aussi sous le coup de l'ivresse alcoolique).

8^o Nous arrivons à la thèse du docteur brésilien

T. Moréno y Maiz, sur l'érythroxyton coca du Pérou et la cocaïne, 1868. Voici les conclusions que l'auteur a tirées d'expériences réalisées surtout chez la grenouille :

1^o — « La cocaïne détermine des phénomènes qui
« la rapprochent de la strychnine (convulsions tétaniques et spontanées à la moindre excitation), et
« mort des animaux.

2^o « A faible dose, la cocaïne détermine une excitation remarquable de la sensibilité, la dilatation de la pupille, la diminution des mouvements : les animaux semblent avoir perdu le pouvoir coordiateur des mouvements. Enfin, à doses plus élevées, la diminution, puis l'épuisement du sentiment sans que la motricité soit abolie complètement. »

Moréno, enfin, se demande judicieusement si l'on ne pourrait pas tirer parti de la propriété remarquable que possède l'alcaloïde d'émousser l'excitabilité des nerfs sensitifs, et employer la cocaïne comme anesthésique local.

3^o Quelques mois après Moréno y Maiz, E. Lippman soutenait, à Strasbourg, sa thèse inaugurale entreprise sur la coca du Pérou. Un court appendice y est réservé à la cocaïne et à quelques essais sur le lapin.

L'auteur a observé d'abord chez cet animal des convulsions tétaniques avec paralysie des extrémités postérieures et dilatation des pupilles.

Si la mort ne survient pas, l'animal reste dans un état de torpeur pendant un certain temps, puis se

remet peu à peu. Si au contraire elle doit arriver, elle survient à la suite de convulsions plus fortes.

Enfin, le pouls et le nombre des respirations *s'accélèrent* sous l'influence de la cocaïne; la température s'élève; *pas de modification* de la *sensibilité*.

10° Pour l'année 1870, nous relevons la thèse de Gazeau (*Nouvelles recherches expérimentales sur la pharmacologie, la physiologie et la thérapeutique du coca*). Elle peut être considérée comme le complément de celle de Demarle, dans le sens de laquelle elle est conçue.

Pour Gazeau, le coca est un oxydant (il augmente la proportion d'urée), il détermine une élévation de la température, une augmentation du nombre des battements du cœur et une plus grande fréquence des mouvements respiratoires, enfin une perte de poids.

La mastication des feuilles de coca a produit chez lui le phénomène connu de l'anesthésie de la langue et des parois buccales. Etendant cette propriété anesthésiante du coca à la muqueuse gastrique, Gazeau explique ainsi et par d'autres considérations trop longues à rappeler ici l'absence de sensation de la faim observée en pareil cas.

Gazeau n'a rien observé de comparable à l'ivresse cocaïenne décrite par Montgazza: hallucinations, béatitude avec sentiment de volupté.

Le coca enfin est diurétique.

11° En 1872, M. Nikolsky, de St-Pétersbourg, publia ses recherches expérimentales sur l'action physiologique de l'alcaloïde de la coca.

« La cocaïne, chez les animaux à sang chaud notamment, amène, d'après lui, une *accélération* du pouls et de la respiration, une énorme augmentation de la pression sanguine et une élévation de la température.

« Les fortes doses provoquent des convulsions, l'opisthotonos et la mort.

« La dilatation pupillaire qui apparaît constamment ne doit pas être rapportée à l'excitation du nerf sympathique, car elle se manifeste même après la section du sympathique, et sur la pupille dilatée la section du sympathique n'entraîne pas le resserrement du sphincter : cette dilatation tiendrait donc à une action de la cocaïne sur la fibre musculaire elle-même. »

12^o La même année 1872, Tarchanoff fit paraître un mémoire sur quelques expériences faites aussi avec la cocaïne. Le physiologiste russe observa constamment chez des chiens soumis à des doses faibles de 0 gr. 02, une hypersécrétion de salive épaisse, de l'accélération de la respiration, et, une heure après l'apparition de ces phénomènes généraux, du sucre dans l'urine (0 gr. 4 à 0 gr. 5 0/0). Les mêmes essais faits sur lui même, à la dose de 0 gr. 02, firent apparaître de l'ataxie cardiaque, tantôt de l'accélération, tantôt du ralentissement du pouls, un sentiment de chaleur dans tout le corps, puis de la lassitude, des douleurs de tête.

13^o Danini, autre expérimentateur russe, en 1873, dans une importante monographie a consigné le résultat de ses nombreuses expériences sur la cocaïne

faites chez des grenouilles, des chiens, des lapins et des tritons. Il serait trop long de rappeler ici tous les effets observés par cet auteur. Voici seulement les conclusions qui nous paraissent les plus importantes :

La cocaïne (chez les animaux à sang chaud) agit principalement sur certains centres placés dans la moelle allongée, dont l'excitation détermine des convulsions et du tétanos. (La section de la moelle entre l'occipital et l'atlas abolit toute convulsion).

Elle détermine une augmentation de la pression sanguine, augmentation de pression due à l'excitation des centres vaso-moteurs.

Elle *accélère* les battements du cœur ; cette accélération n'est pas modifiée par la section des nerfs vagues. L'élévation de température de 1° observée est la conséquence des convulsions, car on ne l'a pas notée chez les animaux curarisés.

14° En Angleterre enfin, où rien encore n'avait paru sur la question de la cocaïne, le docteur Alexander Bennett publia dans l'*Edinburgh medical Journal* d'octobre 1873, le résultat de ses recherches sur l'action comparative des alcaloïdes suivants : théine, caféine, guaranine, cocaïne et théobromine.

Outre leur analogie de composition chimique, ils seraient doués de propriétés physiologiques semblables.

La cocaïne, que nous prenons pour type, produit donc suivant Bennett.

a. — Une excitation cérébrale ;

b. — Une perte complète de la sensibilité ;

- c. — Des spasmes tétaniques, des convulsions ;
- d. — La mort.

Nous voici parvenu à la fin de notre première période de l'histoire de la cocaïne. Elle est close, avons nous dit, par le mémoire allemand de von Anrep, qui résume bien l'état de la question en 1880. Ce mémoire volumineux et consciencieux, que nous aurons sans doute occasion de rappeler dans le cours de notre travail, ne saurait être dans cet historique l'objet d'une revue analytique un peu complète. Contentons-nous de dire que l'auteur a étudié les modifications éprouvées par les principales fonctions organiques sous l'influence de la cocaïne, chez les animaux à sang chaud et à sang froid.

Chez les premiers, la respiration est d'abord accélérée : les doses mortelles seules la modifient en sens contraire. L'activité cardiaque est accrue également jusqu'au moment où l'on emploie les doses massives. La pression sanguine est augmentée. L'appareil modérateur du cœur est paralysé par les doses moyennes. La mort résulte de l'arrêt respiratoire. Plus scrupuleux que ses devanciers, von Anrep consacre enfin un chapitre à l'action locale du chlorhydrate de cocaïne (c'est le sel dont il s'est servi), action locale comme oubliée depuis Schroff ; il espère même voir un jour employer la cocaïne pour l'anesthésie localisée.

Nous rappellerons ici que Moréno, ainsi que nous n'avons pas manqué de le faire remarquer du reste à sa place, avait dit, en 1868, quelque chose d'équivalent.

2^e période. — Mais, l'anesthésie locale présentée ainsi comme une vue d'esprit en quelque sorte n'avait nullement commandé l'attention des cliniciens et des thérapeutistes. Et c'est vraiment à deux médecins français, MM. Fauvel et Coupard que revient le mérite d'avoir nettement établi ce fait incontestable, en l'étayant de nombreuses preuves tirées de leur pratique spéciale des affections du larynx.

M. Coupard, chef de clinique du professeur Fauvel, ne s'en tint pas aux résultats de son observation médicale, et, en 1880, avec un de ses amis, M. le docteur Bordereau, il entreprit, à l'aide d'un sel préparé par eux-mêmes, le chlorhydrate quelques expériences sur les animaux.

Ces essais, qui prouvent que l'anesthésie locale par la cocaïne ne date pas de 1884, comme on s'est plu à le dire dans ces derniers temps, nous font revendiquer pour MM. Coupard et Fauvel l'avantage de la priorité.

Et d'autre part, comme ces auteurs ont fait entrer la question de la cocaïne dans une phase positivement nouvelle, nous n'avons pas hésité à les considérer comme inaugurant la deuxième phase de l'histoire de ce médicament. — Nous devons reconnaître d'ailleurs que cette deuxième période suscita peu de recherches expérimentales. — C'est une période de transition.

15^o MM. Coupard et Bordereau avaient noté chez un cobaye de moins de 400 grammes, auquel ils avaient injecté trois centigramme de leur chlorhydrate de cocaïne, des convulsions cloniques généralisées. L'insensibilité à la piqure et aux pincements,

insensibilité coïncidant avec une très vive hyperexcitabilité réflexe, enfin une parésie motrice du train postérieur à la suite des accès convulsifs.

16° En 1882, MM. Rondot et Gley, préparateurs de M. Laborde, recherchant eux aussi l'action physiologique de la cocaïne cristallisée Duquesnel soit chez les animaux à sang froid (grenouilles), soit chez les mammifères, ont observé chez ces derniers les phénomènes suivants : dilatation pupillaire, secousses cloniques, accidents asphyxiques.

3^e période. — Les choses en étaient restées là, lorsqu'en 1884, le docteur Brettauer, de Trieste, fit, à la Société allemande d'ophtalmologie réunie en séance annuelle les 17 et 18 septembre, à Heidelberg, au nom de Karl Koller, de Vienne, une intéressante communication sur la nouvelle application de la cocaïne, faite par ce dernier à la chirurgie oculaire, communication qui devait avoir un si grand et si légitime retentissement.

17° Pour compléter cette première communication indirecte, Koller lisait, le 17 octobre 1884, à la Société médicale de Vienne, un mémoire « *sur l'emploi de la cocaïne pour anesthésier l'œil* », mémoire traduit avec enthousiasme en France et en Angleterre.

Dès lors s'ouvre pour la cocaïne un horizon nouveau.

Les ophtalmologistes de tous les pays, on peut le dire, apportent avec ardeur le contingent de leurs observations à l'édification du beau chapitre de la

thérapeutique des affections oculaires par la cocaïne. Mais il faut reconnaître que Koller ne leur a en quelque sorte laissé que le soin de confirmer ses assertions, car avec une grande justesse de vue, il a su poser nettement les indications de la cocaïne et déterminer surtout les limites de son action : non, la cocaïne ne saurait se substituer au chloroforme, car, au point de vue particulier de son action sur la sensibilité, elle n'est qu'un anesthésique local.

Les physiologistes, à leur tour, s'efforcent de pénétrer enfin le mode d'action physiologique de cette substance et, depuis la fin de l'année 1884, de nombreux travaux sont publiés.

Parmi les ophthalmologistes, il en est relativement peu qui aient pensé à publier, en dehors du fait clinique de l'insensibilité cornéenne, le résultat de recherches physiologiques pouvant servir à l'étude du mode d'action du nouvel anesthésique oculaire. Indépendamment de Koller, qui avant d'appliquer la cocaïne à des yeux malades, a fait de nombreux essais sur ses propres yeux, sur les yeux sains d'autres personnes et enfin sur de petits mammifères dans le laboratoire du professeur Stricker de Vienne, essais que nous aurons à rappeler ultérieurement, indépendamment de Koller disons-nous, nous citerons le docteur Koenigstein (1).

18° Ce dernier a insisté sur une propulsion manifeste du globe oculaire causée par la cocaïne, sorte d'exoph-

(1) Ueber das cocaïnum muriaticum in seiner anwendung in der Oculistih. *Wiener medicinische Presse* 1884, n°s 42 et 43.

thalmie comparable à celle qui caractérise la maladie de Graves. D'après lui, la cocaïne n'agirait pas seulement sur les nerfs sensitifs périphériques mais aussi sur le sympathique.

19° Holtzke (1) pense aussi de la même façon.

20° Le docteur Knapp, de New-York, fait connaître les dangers qui pourraient résulter de l'usage imprudent de la cocaïne. — Les accidents produits ont consisté en phénomènes syncopaux qui ont fait craindre pour la vie des opérés.

21° Le docteur E. Meyer (2), confirmant l'opinion de Knapp, parle lui aussi d'effets généraux désagréables : pâleur extrême de la face, sueurs froides, nausées, auxquels peuvent exposer des injections sous-cutanées de plus de deux centigrammes.

22° Parmi les physiologistes dont nous serons obligé de parcourir rapidement la liste nous avons à citer M. Vulpian. (3).

Chez un chien non curarisé, il a vu l'introduction de 0 gr. 10 de chlorhydrate de cocaïne directement dans le torrent circulatoire amener une exophthalmie manifeste. Du côté de la circulation il a observé une baisse suivie d'une élévation de la pression intra-artérielle.

23° Presque en même temps paraissent dans les comptes-rendus de la Société de biologie (nov. et

(1) HOLTZKE. (*Klinische monatsblätter für Augenheilkunde*, décembre 1884). KNAPP. *Medical Record* 7 février 1885.

(2) E. MEYER, (*Revue générale d'ophtalmologie*, n° 3, 31 mars 1885).

(3) Comptes rendus de l'Académie des sciences séance du 17 novembre 1884.

déc. 1884) (1), les importantes recherches de M. le docteur Laborde sur l'action physiologique du sulfate de cocaïne, analogue au chlorydrate d'ailleurs. Ce qui caractérise, pour lui, l'action générale de la cocaïne chez les animaux mis en expérience (cobayes, lapins et *chiens*), c'est le contraste qu'on observe entre l'énorme hyperexcitabilité neuro-musculaire allant jusqu'aux secousses tétaniques épileptiformes, et l'abolition persistante de la sensibilité perçue et consciente. La cocaïne augmente en outre la pression sanguine d'une façon constante. Jamais il n'a observé la baisse initiale signalée par M. Vulpian.

L'excitabilité pneumogastrique *est accrue* par la cocaïne. La mort paraît être le fait de l'asphyxie. Après l'arrêt de la respiration survenu à la suite de phénomènes convulsifs, les pulsations cardiaques persistent quelques instants encore ralenties et affaiblies considérablement.

24° M. Grasset a expérimenté aussi la cocaïne, mais uniquement au point de vue de ses effets sur la sensibilité. Dans deux notes présentées par M. Vulpian à l'Académie des sciences (2), l'auteur établit le fait d'une anesthésie locale bien limitée, superficielle, à la suite de l'injection de 0 gr. 01 de chloryhydrate de cocaïne, réalisée sur lui-même et sur des mammifères (*chiens*); et même, chez une guenon, la même injection

(1) Société de Biologie. Séance des 29 novembre et 27 décembre 1884.

(2) Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1^{er} déc. 1884 Id. 22 déc. 1884.

pratiquée à la région du ventre a amené une analgésie consécutive de tout le corps.

25^o Signalons rapidement la communication de M. Dujardin Baumetz qui a observé un certain nombre d'accidents imputables à la cocaïne (vertiges, syncope, excitation cérébrale), accidents survenus toujours quand les personnes étaient dans la position verticale (ce qui contribuerait à faire admettre qu'ils dépendent d'un état d'anémie cérébrale) (1).

26^o M. Charpentier, de Nancy, par analogie avec ce qui se passe en d'autres régions sous l'influence de la cocaïne, a eu l'idée d'appliquer celle-ci à l'étude des fonctions de l'écorce cérébrale, précédé dans cette voie par M. François-Franck qui, il est vrai, n'est arrivé à aucun résultat positif (2). De ses essais, qui n'ont porté que sur la grenouille, cet expérimentateur croit pouvoir conclure que la cocaïne exerce une action suspensive sur le fonctionnement de la partie touchée (3).

Quelques temps après, le même observateur annonçait que la cocaïne exerçait une action également suspensive sur la fermentation alcoolique, sur la germination, et enfin sur les mouvements propres de certains infusoires (*zygoselmis orbicularis*) (4).

(1) Société de thérapeutique, décembre 1884 et janvier 1885.

(2) Comptes rendus de la Société de Biologie. Séance du 27 décembre 1884.

(3) Comptes rendus de la Société de Biologie. Séance du 11 janvier 1885.

(4) Comptes rendus de la Société de Biologie. Séance du 14 mars 1885.

27° M. Dubois n'a pas confirmé ces dernières assertions de M. Charpentier (1).

Ayant, lui aussi, essayé de déterminer l'action de différents alcaloïdes (parmi lesquels la cocaïne), sur la germination il a vu les graines de cresson alénois mises en expériences entrer en germination au bout de quelques jours, quoiqu'elles fussent en contact avec une solution de cocaïne à 1 p. 100.

« Il ne nous a jamais été possible, dit M. Dubois, « de provoquer avec la cocaïne les phénomènes que « nous considérons comme caractéristiques des « poisons généraux, à savoir la déshydratation du protoplasma que nous avons décrite à propos de « l'alcool, de l'éther et du chloroforme. »

Ces conclusions de M. Dubois sont conformes à celles de M. Regnard sur le même sujet.

28° M. Paul Bert, dans une courte note présentée à la même séance (2), s'est borné à rechercher l'action de la cocaïne sur la peau dépouillée de sa couche cornée.

29° Il a utilisé pour cela les plaies produites par l'application de vésicatoires. Soit qu'il ait injecté quelques gouttes d'une solution de cocaïne dans la cloque du vésicatoire, soit qu'il ait badigeonné la surface dénudée après excision de la cloque, il a toujours obtenu une zone d'analgésie nette, localisée, qu'il a pu même circonscrire exactement en se servant d'un

(1) Comptes rendus de la Société de Biologie. Séance du 17 janvier 1885.

(2) Comptes rendus de la Société de Biologie. Séance du 17 janvier 1885.

linge fenêtré imbibé de la solution de cocaïne, les seules parties insensibles correspondant aux croissillons découpés dans le linge fenêtré.

Pour clore cette liste de travaux purement physiologiques, nous avons à mentionner deux intéressants mémoires : celui de M. Brown-Séguar*d* et celui de M. Arloing.

30^o M. Brown-Séguar*d* (1) rappelant ce fait par lui découvert que l'acide carbonique et les vapeurs de chloroforme, à condition qu'on évite leur entrée dans les poumons et qu'on les fasse passer rapidement sur la muqueuse laryngée, donnent lieu, surtout chez le singe, à une analgésie complète ou presque complète dans toutes les parties du corps, M. Brown-Séguar*d*, disons nous, se propose de démontrer que la cocaïne, en solution concentrée (au dixième), jouit de la même propriété.

L'expérience est faite chez un chien : 3 centigrammes de la solution sont injectés sur et sous la muqueuse laryngée : analgésie généralisée. Les plaies faites aux membres, au cou, le jour de l'injection, sont trouvées absolument analgésiques le lendemain, et cela jusqu'au moment de leur cicatrisation.

« Il est impossible, dit M. Brown-Séguar*d*, de ne
« pas considérer dans ce cas l'analgésie comme l'effet
« d'une irritation des nerfs laryngés supérieurs agis-
« sant sur les centres nerveux pour y déterminer
« l'*inhibition* de la puissance de percevoir les impres-
« sions dolo*rig*ènes. »

(1) Comptes Rendus de la Société de Biologie. Séance du 14 mars 1885.

31° Dans son intéressante communication à la Société de Biologie (1). M. Arloing a eu surtout pour but de prouver que la cocaïne ne saurait être assimilée aux anesthésiques généraux dont elle ne présente aucunement les effets.

« Par leurs allures, dit M. Arloing, les effets généraux, d'une forte dose de cocaïne, ressemblent à ceux d'une dose faible de sels de strychnine. »

Chez le chien, le lapin ou le cobaye, l'injection dans les vaisseaux veineux de fortes doses de sel de cocaïne (3, 4, 5, centig. par exemple) amène promptement des signes non équivoques d'excitabilité réflexe qui se caractérisent par des convulsions analogues à celles de l'empoisonnement par la strychnine.

« Puisqu'il ressort de cet étude, ajoute M. Arloing, que la cocaïne ne saurait produire que l'anesthésie locale, il n'est pas douteux que l'une des causes principales de cette anesthésie réside dans le contact de la substance avec les éléments terminaux des nerfs. » Aussi a-t-il, par une induction légitime, dirigé ses recherches dans ce sens, ce que nul n'avait fait avant lui, que nous sachions du moins.

Le résultat a répondu à son attente.

« On est donc autorisé à admettre, dit en concluant M. Arloing, que les sels de cocaïne altèrent temporairement les propriétés physiques du protoplasma des éléments nerveux terminaux et fibrillaires, et que cette altération est la cause des effets physiologiques si remarquables de cette substance. »

(1) Comptes Rendus de la Société de Biologie, 3 avril 1885.

CHAPITRE III

§ 1^{er}

Conformément au plan que nous nous sommes tracé, nous allons décrire l'action locale de la cocaïne. Les développements dans les quels nous avons dû entrer au cours de notre historique nous permettront d'être bref.

Voyons d'abord ce qui se passe du côté de l'œil à la suite de son imbibition par une solution aqueuse de chlorydrate de cocaïne. Koller, à ce sujet, a consigné dans sa publication (1) les résultats précis de ses expériences entreprises sur les petits mammifères. Nous

(1) Ueber die Verwendung des cocaïn zur Anästhesirung am Auge.

Wiener medizinische Wochenschrift, n° 43, 1884.

ne pouvons mieux faire que de le citer textuellement.

« Si on laisse tomber, dit-il, quelques gouttes d'une solution aqueuse de cocaïne sur la cornée d'un cochon d'Inde, d'un lapin ou d'un chien, l'animal, après avoir abaissé avec force la paupière par le fait d'une légère irritation, la relève au bout d'une demi à une minute; l'œil alors est terne, vitreux, insensible. L'anesthésie cornéenne dure dix minutes environ par l'emploi de la solution à 3 0/0. »

Avec l'anesthésie cornéenne on note un écartement des paupières précédant de beaucoup le moment où l'iris sera impressionné par la cocaïne. Comme cet élargissement de la fente palpébrale coïncide avec l'anesthésie de la cornée et de la conjonctive, M. Koller pense qu'on doit l'attribuer à la cessation de l'irritation subie normalement par ces membranes et qui limite cet écartement dans un but de préservation.

« Quinze à vingt minutes après l'instillation, la pupille commence à se dilater, atteignant son maximum dans le cours de la première heure, diminuant d'une façon remarquable pendant la deuxième pour redevenir entièrement normale dans les quatre heures qui suivent.

Sur lui-même, faible diminution de l'accommodation correspondant à cette mydriase.

En outre, Koller a observé sur la conjonctive, et particulièrement sur la conjonctive palpébrale une ischémie évidente.

Nous avons cherché à reproduire et à contrôler les expériences de Koller.

Nos essais ont porté exclusivement sur le lapin.

Expérience. — Sur un lapin de moyenne taille (de moins de 1300 grammes), nous avons instillé dans l'un des yeux, le gauche, quelques gouttes d'une solution de cocaïne au centième. Il va sans dire qu'avant l'instillation nous nous étions assuré de la sensibilité normale des deux yeux aux irritations mécaniques. Huit à dix minutes environ après l'imprégnation, insensibilité complète de la cornée qui est comme dépolie, et de la conjonctive palpébrale.

On peut déprimer la face antérieure de la cornée avec la tête mousse d'une épingle sans provoquer de la part de l'animal aucune réaction.

A l'aide d'un petit appareil à induction, actionné par deux éléments de pile (Leclanché), un courant électrique, très sensible à la main, n'est aucunement perçu quand on l'applique sur l'œil cocaïné. Nous avons toujours excité comparativement l'œil du côté sain qui réagissait très vivement par le clignement des paupières comme à l'état normal.

La sensibilité électrique est revenue un peu plus tôt que la sensibilité au contact ou à la piqure, ce qui peut s'expliquer jusqu'à un certain point par l'impossibilité où l'on est de limiter l'action du courant strictement aux points en contact, et par ce fait que l'insensibilité produite par la cocaïne est toute locale et très superficielle.

Ajoutons enfin que l'attouchement de la région ciliaire, au moyen du courant induit, de l'aiguille, ou même de la tête mousse d'une épingle, produisait le clignement, dix minutes environ après le début de l'anesthésie, alors que celui de la face antérieure de la

cornée, pratiqué dans les mêmes conditions n'était nullement perçu. Ce fait concorde parfaitement avec l'opinion de M. Arloing pour qui l'altération temporaire du protoplasma des éléments nerveux terminaux serait la caractéristique de l'action de la cocaïne et la cause de l'anesthésie obtenue. Or, l'histologie a révélé l'existence de fibrilles et de terminaisons nerveuses jusque dans les couches épithéliales superficielles de la cornée. Élargissement de la fente palpébrale ou légère exophthalmie, pâleur de la conjonctive palpébrale; une demi heure après l'instillation l'œil redevient progressivement sensible aux contacts.

Les quelques gouttes de solution instillées, suffisantes pour insensibiliser la surface antérieure du globe oculaire, ne nous ont pas permis de constater nettement la mydriase rencontrée par Koller dans ses expériences. Nous avons alors renouvelé cette première expérience sur un lapin blanc dont l'œil se prête à un facile examen. Nous avons légèrement augmenté la proportion de solution instillée.

Outre les phénomènes observés sus mentionnés: prompt insensibilité du segment antérieur de l'œil, et toujours moindre, toujours plus prompte à disparaître dans la région des cils (conjonctive palpébrale) qu'au niveau du centre de la cornée; outre ces phénomènes, nous avons cette fois remarqué une dilatation pupillaire incontestable, considérable même; le fond rose de l'œil apparaissait vivement éclairé. Trois quarts-d'heure après l'instillation, la mydriase était persistante bien qu'à ce moment l'insensibilité cornéenne eût disparu.

Nous nous sommes, à plusieurs reprises, injecté dans l'œil quelques gouttes d'une pareille solution de cocaïne au centième. L'insensibilité cornéenne a été des plus nettes, la dilatation de la pupille, toujours peu accentuée, mais indéniable, et toujours lente à apparaître : pour la produire, il ne faut pas se contenter d'une seule instillation qui est souvent insuffisante (1).

Après ce que nous avons dit des effets d'anesthésie passagère et très localisée obtenus par M. Grasset, M. P. Bert, à la suite d'injection sous-cutanée d'une quantité de chlorhydrate de cocaïne (0 gr. 01); nous n'avons rien à ajouter, si ce n'est que nous avons répété et vérifié sur nous même ces résultats. Rappelons enfin que, dès 1880, von Anrep avait fait des constatations analogues (2) :

« Je me suis injecté, dit ce physiologiste, sous la
« peau du bras, une faible solution de cocaïne (de
« 0 gr. 003 à 0 gr. 5) et je ressentis d'abord un sen-
« timent de chaleur ; puis il survint une insensibilité
« suffisante à de fortes piqûres d'épingle au lieu où
« l'injection avait été faite ; après quinze minutes la
« peau devint toute rouge en cet endroit ; vingt à
« vingt-cinq minutes après l'instillation, tous ces
« phénomènes avaient disparu » page 47.

(1) Cette dilatation pupillaire est très persistante : nous l'avons vu durer six heures et même davantage, occasionnant pendant sa durée une légère amblyopie. Au moment de sa plus forte dilatation, la pupille ne cesse jamais d'être très impressionnable à la lumière.

(2) *Sur l'action physiologique de la cocaïne*. Archives de Pflüger, tome 21, 1880.

§ 2. — Action générale.

A. — ANIMAUX A SANG FROID (GRENOUILLES). —
EFFETS DES DOSES MASSIVES.

Expérience. — Le contenu d'une seringue de Pravaz, soit un centigramme de chlorhydrate de cocaïne dissous dans un gramme d'eau distillée est injecté dans le sac lymphatique dorsal d'une grenouille verte vigoureuse.

Une grenouille-témoin, de même apparence que celle-ci, reçoit simultanément une injection d'égale quantité d'eau distillée pure : après dix minutes, la grenouille-témoin paraît n'avoir rien perdu de sa vivacité première. La grenouille cocaïnée, par contre, après le même laps de temps, sans qu'il soit survenu de convulsions ou de période d'excitation bien manifestes, présente les caractères d'une paralysie absolue, généralisée au train postérieur comme au train antérieur. Les pattes sont étendues, dans un état de résolution et de flaccidité complètes. A ce moment, la sensibilité est abolie aussi bien dans le train antérieur que dans le postérieur. Les piqures, les attouchements ne provoquent aucun réflexe, une goutte

d'acide nitrique fumant déposé sur une quelconque des pattes reste absolument sans résultats.

Trente minutes après l'injection, la grenouille étant toujours dans la même situation, on prend comme excitant une petite bobine à induction. A la graduation 12 (très faible courant) : aucun mouvement réflexe ; à 10°, même absence des réflexes ; à 8°, contractions fibrillaires localisées au point de contact des deux extrémités des électrodes, contractions fibrillaires dues peut-être à l'excitation au travers de la peau, des masses musculaires sous-jacentes ou du nerf sciatique. (La partie mise en contact avec l'extrémité des fils conducteurs était la face postérieure des cuisses).

Le nerf sciatique est mis à nu, coupé ; son bout central est excité par le courant.

Les très forts courants seuls (produisant sur la langue une sensation très désagréable) provoquent de faibles mouvements réflexes dans le membre inférieur du même côté et aussi dans celui du côté opposé par propagation de l'ébranlement de l'animal.

L'excitation comparative de la surface de la peau avec les mêmes courants puissants (graduation 8° et 7°) est négative au point de vue de la manifestation des réflexes.

Le bout périphérique du sciatique coupé de même que la surface des masses musculaires étant excités amènent des mouvements énergiques dans le membre inférieur du côté de l'excitation.

Pendant la durée de cette expérience (3/4 d'heure) les mouvements respiratoires ont été inappréciables.

Nous laissons la grenouille dans cet état de mort apparente pendant deux heures (à partir du début de l'expérience); aucune modification n'est survenue dans cet intervalle, nous ouvrons alors rapidement la poitrine pour voir l'état du cœur : les battements s'effectuent avec énergie, mais ils sont ralentis : on en compte vingt par minute.

Tel est le résultat des doses de cocaïne suffisantes pour amener rapidement des phénomènes généraux bien caractérisés. Nous ne multiplierons pas les expériences de ce genre qui ne seraient que confirmatives de la précédente, n'étudiant qu'accessoirement l'action générale ou toxique de la cocaïne, et les résultats de l'action de la cocaïne sur la circulation devant être exposés en détail dans un prochain paragraphe.

Nous appellerons seulement l'attention sur la diminution d'excitabilité du bout central du nerf sciatique comparée à la conservation relative de l'excitabilité dans le bout périphérique du même nerf.

Ces conclusions sont conformes à celles de von Anrep qui a étudié d'une façon très complète l'action de la cocaïne sur la grenouille.

« De fortes doses, dit cet auteur, (c'est-à-dire des
« doses de 0 gr. 01 et plus) provoquent rapidement
« une faiblesse toujours croissante aboutissant à la
« paralysie complète. La grenouille est étendue pen-
« dant des heures, des jours, comme morte, complè-
« tement privée de ses mouvements volontaires.

« Les réflexes, sont ou bien diminués, ou bien tota-
« ment abolis. D'abord la grenouille perd ses réflexes
« tactiles, puis ceux déterminés par des excitants

« chimiques, et, seulement aux doses mortelles, ceux
« qui sont provoqués par les courants électriques
« (induits); enfin, en dernier lieu, les réflexes qui
« prennent naissance sous une excitation des troncs
« nerveux eux-mêmes. » D'où l'on peut conclure,
ajoute cet expérimentateur, que « la cocaïne paralyse
« les terminaisons des nerfs sensitifs, puis les nerfs
« sensitifs eux-mêmes, qu'elle abaisse ainsi d'une fa-
« çon notable, l'excitabilité des nerfs moteurs (à forte
« dose) sans paralyser complètement ceux-ci. »

Nous avons pratiqué la ligature de l'artère principale de l'une des pattes postérieures en injectant simultanément, dans la patte du côté opposé, 0 gr. 005 en deux fois, de notre solution, pour voir quelles modifications nous apporterions dans les phénomènes observés comparativement sur les deux membres postérieurs.

A la différence de dose près (0 gr. 005 au lieu de 0 gr. 01 employé dans l'expérience sus-mentionnée), la ligature de l'artère du membre ne produit aucune différence essentielle au point de vue des phénomènes réflexes observés chez la grenouille empoisonnée avec la cocaïne. L'action paralysante de cette dernière survient peut-être un peu plus tard du côté lié.

B. — ANIMAUX A SANG CHAUD. — EFFET DES DOSES
MASSIVES

Ainsi que nous l'avons fait pour les animaux à sang froid, nous ne donnerons ici que les résultats d'une expérience type qui nous a paru

réunir les principaux effets des doses massives de cocaïne, nous dispensant de décrire les phénomènes moins tranchés dus aux faibles doses.

Expérience. — Chez un lapin de 1450 grammes, assez vif, nous injectons en deux fois, à cinq minutes d'intervalle, d'abord trois, puis quatre centigrammes de chlorhydrate de cocaïne, soit sept centigrammes à la racine de la cuisse droite dans le tissu cellulaire. Quinze à vingt minutes après la première injection, il survient une agitation marquée, l'animal paraît inquiet, dresse les oreilles, ne peut rester à la même place; — il furette partout. Au bout de dix minutes, la scène change : on remarque une certaine faiblesse des membres postérieurs, parésie qui s'accroît et dégénère en paraplégie véritable : à ce moment, nous notons une analgésie complète, car une épingle traverse la partie inférieure de la cuisse droite de part en part et ne provoque chez l'animal aucun mouvement réactionnel. L'animal, incapable de se soutenir sur les pattes postérieures tombe sur le côté. Nous ne tardons pas à observer alors de nouveaux phénomènes : ce sont des convulsions cloniques, intermittentes, dans les pattes postérieures, plus accentuées dans celle qui a reçu l'injection (la droite), puis de l'opisthotonos. Il n'y a pas eu de trismus; l'écartement des mâchoires a été obtenu sans effort.

L'animal enfin s'incurve en arc (mouvement de roue incomplet) et se met à décrire avec sa tête de grands mouvements oscillatoires de droite à gauche, de gauche à droite et ainsi de suite. Ces effets nom-

breux et variés n'ont cependant pas amené la mort, car, déjà quarante minutes après la première injection, la paraplégie diminuait, la sensibilité revenait progressivement. Les mouvements de pendule exécutés par la tête ont persisté pendant un certain temps, pour disparaître enfin avec la série des phénomènes sus-mentionnés, un peu plus d'une heure après le début de l'expérience.

Nous n'avons trouvé que dans le mémoire de von Anrep une mention bien nette des mouvements de rotation ou plutôt d'incurvation du corps, et des oscillations rythmiques de la tête dûs à l'action de la cocaïne, phénomènes observés exclusivement chez les animaux à sang chaud. Voici, du reste, les propres paroles de ce physiologiste : « Chez le lapin, dit-il, « les doses de 0,06 à 0,075 par kilogrammes agissent « de la même manière que des doses plus faibles « de 0,03 à 0,05, mais seulement avec plus d'énergie. « La paralysie des extrémités survient plus rapide- « ment (les extrémités postérieures sont plus faibles « que les antérieures), les convulsions sont plus fortes « et ont parfois un caractère tétanique. Il survient « également toujours des mouvements de mastica- « tion, puis des oscillations pendulaires exécutées avec « la tête; enfin et très souvent de l'opisthotonos ». Préoccupé du soin d'expliquer les faits autant que de celui de les décrire, von Anrep veut même voir dans ces derniers phénomènes une action spéciale sur les canaux demi-circulaires, action causée peut-être par un excès de pression intra labyrinthique.

Il est évident que cette assertion n'a d'autre valeur

que celle d'une hypothèse ingénieuse si l'on veut, mais à laquelle il ne manque qu'une chose : la preuve.

§ 3. — Action de la cocaïne sur le cœur et la circulation.

Ce point particulier de l'action de la cocaïne, qui n'a pas été étudié par tous les expérimentateurs, a été interprété d'une façon bien différente souvent même opposée par ceux qui s'en sont occupé.

La plupart ont fait porter leurs recherches sur les animaux à sang chaud exclusivement. Quelques-uns cependant, parmi lesquels nous pouvons citer Moréno, Bennett, von Anrep ont simultanément expérimenté et sur la grenouille (animaux à sang froid) et sur les mammifères. Nous sommes convaincu que les divergences sur ce point de physiologie proviennent surtout de ce que les différents observateurs ne se sont pas placés dans des conditions identiques et n'ont pas employé des doses comparables ; aussi avons-nous procédé à une série d'expériences dans lesquelles nous avons fait varier les doses de cocaïne employée d'une façon méthodique. Ce sont les résultats de ces expériences qui vont faire l'objet de ce troisième et dernier paragraphe. Il est inutile, croyons-nous, de refaire, au sujet de ce point particulier, un historique exposé plus haut avec assez de détails. Du reste, l'intérêt qu'il y avait à suivre l'évolu-

tion de la question de la cocaïne en général n'existerait plus du moment qu'il s'agirait d'opposer aux assertions d'un expérimentateur les assertions contradictoires d'un autre expérimentateur sur un point de détail.

Les recherches que nous avons entreprises sur la grenouille ont été multipliées à dessein, car cet animal se prête très commodément à ce genre d'expériences.

Nous allons rapporter ce qu'on observe de visu, dans un territoire circulatoire particulier, sous l'influence de doses variées de cocaïne, et nous exposerons ensuite les résultats obtenus par la méthode graphique.

I. — MODIFICATIONS LOCALES DE LA CIRCULATION.

Expérience. — Modifications de la circulation, sous l'influence de la cocaïne, observées sur la membrane interdigitale de la patte de la grenouille.

Chez une grenouille verte et vigoureuse légèrement curarisée, on observe au microscope la membrane interdigitale. La température ambiante est de 26°. Pendant un certain temps, on remarque d'une manière très nette les oscillations rythmiques des artérioles, leurs alternatives de constriction et de dilatation semblables à celles que l'on observe sur les vaisseaux de l'oreille du lapin.

Puis on injecte sous la peau, à l'aide d'une seringue de Pravaz, une solution contenant 0 gr. 002 de chlorhydrate de cocaïne. Après dix minutes d'observation, on voit les oscillations rythmiques diminuer d'amplitude et peu à peu faire place à une constriction très manifeste et persistante des mêmes vaisseaux. Même état pendant vingt minutes.

On pratique alors sous la peau une deuxième injection de 0 gr. 005, cette fois, de chlorhydrate de cocaïne. Après dix minutes environ, les phénomènes changent d'aspect. Les vaisseaux, de pâles et resserrés qu'ils étaient, augmentent beaucoup de calibre, dans la proportion exacte de 3 à 1. La vitesse du sang y est très ralentie.

Même état pendant une demi-heure d'observation.

Ces résultats nous paraissent intéressants à signaler car ils nous permettent de juger de l'influence considérable des doses sur les phénomènes observés, et ils vont nous servir à comprendre jusqu'à un certain point les modifications de sens inverse qui se passent du côté de la pression générale, suivant que l'on s'adresse à des doses fortes ou à de faibles doses de cocaïne.

Ces modifications de la pression sanguine générale vont nous occuper actuellement. La plus grande partie de ces recherches manométriques ont été effectuées sur la grenouille. On comprend qu'il faille des précautions particulières pour introduire dans le bout central ou périphérique d'une des deux crosses aortiques de la grenouille une canule communiquant

avec un tube manométrique, et pour obtenir au moyen d'un tel appareil sensible et exact des tracés probants.

Nous y sommes parvenu cependant avec de la patience et grâce à l'habile et bienveillante initiation de M. le docteur Reboul, chef des travaux physiologiques.

La liste des nombreux auteurs qui ont écrit sur la cocaïne ne nous a permis de relever aucun essai fait dans cette voie par les physiologistes. Ainsi, von Anrep qui a étudié d'une façon si scrupuleuse l'action de la cocaïne sur les animaux à sang froid (grenouilles), a consigné dans son mémoire des observations assurément très intéressantes concernant l'action de la cocaïne sur le cœur, observations que nous ferons d'ailleurs connaître, mais il s'est contenté d'examiner les choses *de visû* sans recourir à des appareils enregistreurs manométriques.

II. — ACTION SUR LA PRESSION SANGUINE

1° Action des faibles doses de cocaïne sur la pression du sang. — A. Animaux à sang froid.

Chez une grenouille de belle taille, vive, nous introduisons la canule d'un manomètre à mercure dans le bout central de la crosse aortique gauche. Une serre-fine, fixée temporairement sur le bout

central de ce vaisseau entre le cœur et le lieu d'introduction de la canule nous permet d'éviter toute perte de sang au moment de l'ouverture du vaisseau. La canule fixée solidement, on fait une ligature peu serrée cette fois au niveau des oreillettes et de l'abouchement des veines caves, pour soustraire autant que possible le ventricule dont on veut étudier le travail, à l'influence des veines et des cavités auriculaires.

La température, au commencement de l'expérience, est de 26° ; elle est de 27° quand on arrête l'expérience.

La grenouille étant fixée sur une plaque de liège au moyen de cinq épingles, et la canule manométrique, disposée comme nous l'avons dit, on injecte, à la racine d'une des cuisses, sous la peau, une dose de 0 gr. 002 de chlorhydrate de cocaïne dissous dans 2 décigrammes d'eau distillée (1 à 2 milligrammes, voilà ce que nous sommes convenu d'appeler doses faibles de cocaïne).

Quelques minutes (de 5 à 10) après l'injection, le tracé des pulsations cardiaques qui s'enregistre sur un cylindre noirci, animé d'un mouvement lent, s'élève par rapport à son niveau initial.

La ligne qui représente la pression zéro est tracée par une plume fixée à un levier de verre horizontal qui se soude lui-même à un flotteur de verre surmontant une colonne mercurielle fixe.

Nous disons que la pression sanguine monte. Cette élévation est frappante à la vue ; aussi, si l'on s'aide du compas, on voit qu'elle est considérable.

Pendant que ce phénomène s'enregistre, on constate, chose curieuse, que les battements cardiaques sont ralentis notablement, mais énergiques. Ce ralentissement des battements cardiaques, coïncidant avec une élévation de la pression sanguine, phénomène qui caractérise l'action de la cocaïne à faible dose, est bien digne d'attention, mais la difficulté commence dès qu'il s'agit d'en fournir l'explication.

Les hypothèses sont toujours faciles; le tout est de les vérifier. Nous n'en abuserons pas, et, nous en tenant aux faits constatés plus haut *de visû*, sur la patte de la grenouille, nous admettrons que l'augmentation de pression persistante observée dans les conditions de l'expérience actuelle est due à une action vaso-constrictive bien constatée par nous et cela à plusieurs reprises.

Remarquons que les résultats fournis par l'expérience réalisée sur la patte d'une grenouille cocaïnée ont une valeur démonstrative incontestablement supérieure à celle qu'on pourrait attribuer à l'observation d'une conjonctive palpébrale ischémisée à la suite de son imbibition par la cocaïne.

Dans l'expérience sur la grenouille, en effet, la vaso-constriction qui succède à l'injection d'une faible dose de sel de cocaïne n'est plus attribuable à une action de présence, à une action mécanique de la substance, puisque l'injection est faite à une distance relativement très grande de la partie observée (partie moyenne de la cuisse, supérieure de la jambe); au contraire, dès qu'il s'agit de l'œil, les parties qui sont

le siège des phénomènes sont absolument baignées par la cocaïne.

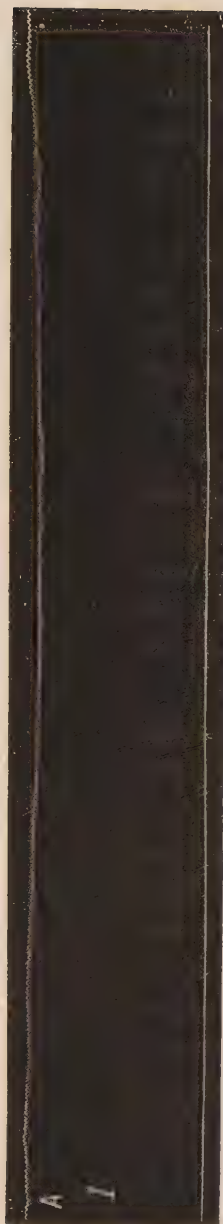
Nous connaissons l'action des faibles doses de cocaïne sur la circulation, le cœur, la pression sanguine, cela chez les animaux à sang froid. Il nous reste donc à présenter l'action des fortes doses sur les mêmes appareils et dans la même catégorie d'animaux. Par fortes doses nous entendons 0 gr. 005 milligrammes; il est inutile d'atteindre 0 gr. 01 qui entre déjà dans les doses toxiques.

2° Action des fortes doses de cocaïne sur la pression du sang. — Animaux à sang froid

Le dispositif expérimental est, on le conçoit, le même que celui que nous venons de décrire.

Nous injectons donc, chez une grenouille préparée comme il est dit plus haut, à la racine de l'une des cuisses, 0 gr. 005 milligrammes en une fois de chlorhydrate de cocaïne dissous dans 5 décigrammes d'eau distillée (solution au centième).

Le tracé cardiaque initial qui s'enregistre avec une parfaite régularité est prompt à se modifier. C'est encore du ralentissement qui survient *d'abord*, mais ce ralentissement coïncide non plus avec une augmentation de pression intra-vasculaire comme dans la précédente expérience, mais avec une chute graduelle de la même pression. L'élévation de pression, constante après l'emploi des doses faibles de cocaïne, est donc supprimée, et la chute marchant parallèlement



Tracé initial représentant la pression prise dans le bout central de l'aorte de la grenouille, à l'état normal. T° 26°.
Les mouvements du cœur s'enregistrent avec régularité.



Élévation de la pression survenant à la suite de l'injection de 0 gr. 002 dans la cuisse de la grenouille.
Ralentissement des battements du cœur.



Chute de la pression à la suite de l'injection de 0 gr. 003, soit 0 gr. 005 en comptant les 0 gr. 002 injectés antérieurement chez la même grenouille. Ralentissement plus considérable des battements du cœur.

avec le ralentissement cardiaque, qui suit les doses fortes (0 gr. 005 milligrammes), pourrait bien être le phénomène corrélatif de la vaso-dilatation nettement observée sur la membrane interdigitale de la patte postérieure d'une grenouille qui a reçu la même dose de cocaïne, soit 0 gr. 005.

Mais alors ce ralentissement du cœur, coïncidant avec deux modalités de la pression sanguine différentes suivant les doses d'alcaoïde injectées, implique-t-il donc une action directe de la cocaïne sur le cœur ?

Nous inclinons beaucoup à le penser.

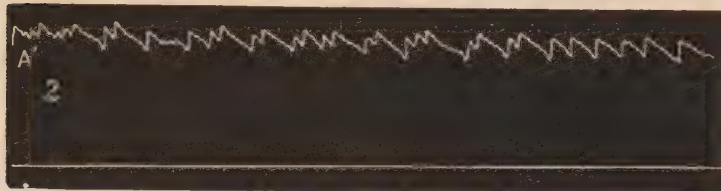
En effet, aux doses fortes dont nous parlons actuellement, ce n'est plus du ralentissement seul du cœur que l'on observe. Constamment, nous avons retrouvé sur nos tracés un stade *d'arythmie*, d'ATAXIE cardiaque, toujours un peu tardif, au sortir duquel le cœur ne tarde pas à mourir en diastole.

Cette ataxie, véritable phénomène d'intoxication, s'observe à des degrés variables avec tous les poisons qui ont sur le cœur une action toxique.

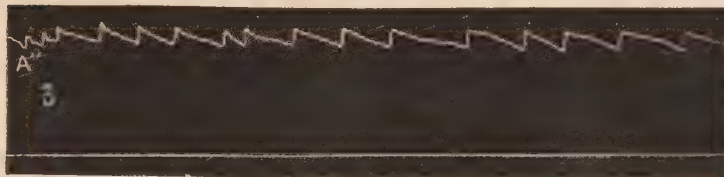
Voici comment nous caractériserons l'ataxie due à la cocaïne : Il s'agit de grandes systoles inégales entre elles, lentes mais puissantes puisqu'elles font remonter temporairement, pendant qu'elles se produisent, le niveau de la pression, grandes systoles séparées les unes des autres par des systoles avortées accusées sur le tracé par une ligne nettement festonnée. La reproduction graphique du phénomène rend mieux compte de la chose du reste que toute description.



Tracé initial figurant la pression sanguine normale chez la grenouille.
Enregistrement des battements du cœur.



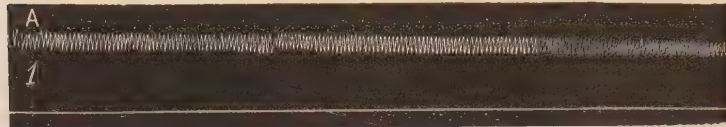
Ataxie cardiaque succédant au ralentissement des battements du cœur, provoquée par l'injection d'une dose de 0 gr. 005 de chlorhydrate de cocaïne sous la peau. — Chute de la pression.



Ataxie montrant nettement les petites systoles avortées séparant les grandes systoles intermittentes. Diminution de la pression.

Nous venons de voir que des doses de 0,00 5 milligrammes sont capables d'amener, d'une façon constante, l'*ataxie* cardiaque. Celle-ci peut même être obtenue à l'aide de doses *infinitement moindres* en variant le mode d'expérimentation, c'est-à-dire en déposant, sur le cœur lui-même mis à nu, un fragment

en quelque sorte impondérable de chlorhydrate de cocaïne.



Tracé initial représentant la hauteur de la pression normale prise dans le bout central de l'aorte gauche de la grenouille. T° 26°.



Modifications apportées par le contact avec le cœur d'un petit fragment de chlorhydrate de cocaïne cristallisée : Ralentissement énorme succédant à la période d'ataxie, et précédant l'arrêt du cœur en diastole.

Expérience. — Une grenouille verte, très vive, est fixée sur une plaque de liège, la canule d'un manomètre à mercure, introduite dans le bout central de la crosse aortique gauche, suivant le procédé déjà énoncé. Un fragment très petit de chlorhydrate de cocaïne cristallisé est déposé sur le ventricule mis à nu. Le rythme initial du cœur, qui s'inscrit sur le cylindre vertical noirci, change presque immédiatement après cette application : c'est une période d'ataxie cardiaque qui commence, nous savons en quoi ce phénomène consiste ; puis il survient un stade de contractions ventriculaires d'une amplitude plus considérable encore que celles de la période d'ataxie, et ralenties extraordinairement.

Les diastoles s'opèrent lentement, par une véritable décontraction, aussi la ligne descendante qui les représente est-elle très peu oblique.

La diminution de pression, faible d'abord, s'accroît progressivement. Une heure après le début de l'expérience commencée, les systoles cardiaques sont devenues de plus en plus rares et superficielles, interrompant par un léger crochet la ligne horizontale qui représente leurs intervalles. On compte plusieurs contractions auriculaires pour une ventriculaire.

Au bout d'une seconde heure, plus de systoles ventriculaires dans l'espace d'une minute; une contraction auriculaire incomplète dans ce même intervalle, enfin arrêt du cœur en diastole : la ligne de pression tombe presque au niveau de zéro.

Cette dernière expérience nous paraît propre à démontrer élégamment et d'une façon convaincante l'action élective de la cocaïne sur le cœur, qui se caractérise par un stade d'ataxie suivi d'un énorme ralentissement des battements, ralentissement auquel succède enfin un arrêt définitif du cœur en diastole.

Von Anrep, dans son remarquable mémoire, a cherché à spécifier avec soin l'action de la cocaïne sur le cœur de la grenouille.

« Des doses de 0 gr. 003, dit-il, abaissent la fréquence du pouls d'une façon très considérable et
« affaiblissent les contractions du cœur en particulier.

« Tandis que c'est d'abord le *ventricule* qui est
« touché, les oreillettes continuent à se contracter

« longtemps encore (après l'apparition des modifi-
« cations survenues dans les systoles ventriculaires)
« d'un rythme uniforme jusqu'à ce que, elles aussi,
« voient diminuer l'énergie de leurs contractions.
« Après de fortes doses, comme à la suite des doses
« mortelles, il survient, quelques heures après l'em-
« poisonnement, un arrêt du cœur en diastole. »

B. *Animaux à sang chaud.*

Nous avons fait chez les mammifères (sur le chien), un certain nombre d'expériences pour chercher à nous rendre compte du mode d'action de la cocaïne sur la circulation et le cœur.

Nos essais n'ont pas été aussi multipliés que ne l'avaient été nos recherches sur la grenouille, aussi devons-nous nous contenter d'une exposition un peu sommaire.

Les considérations relatives à l'influence capitale des doses sur les effets produits, considérations que nous avons énoncées dans la première partie de ce troisième paragraphe, où nous avons pour objet les animaux à sang froid, sont ici parfaitement applicables. Elles ne sont du reste que l'expression d'une loi de thérapeutique physiologique générale.

Il est bien certain que chez les mammifères supérieurs on ne peut pas isoler l'action, le travail du cœur avec la grande facilité qu'on a à le faire chez la grenouille.

Mais il est un phénomène très difficile à constater

chez la grenouille, très facilement observable chez le chien, dont nous nous sommes tout d'abord occupé en raison de l'importance qu'il présente au point de vue spécial du fonctionnement de la circulation: nous voulons parler de l'état d'excitabilité du pneumogastrique sous l'action de la cocaïne.

Expérience. — Chez un chien de chasse curarisé, on injecte dans une des veines jugulaires (la gauche), dans la direction du cœur, 0 gr. 01 centigramme de chlorhydrate de cocaïne dissous dans 1 gramme d'eau distillée.

Au bout de quelques instants, les battements du cœur s'accélèrent, la pression s'élève. Le pneumogastrique du côté droit est alors sectionné entre 2 ligatures, et son bout périphérique excité au moyen d'un courant induit de moyenne intensité.

Deux excitations successives sont impuissantes et ne modifient pas l'accélération du rythme des battements cardiaques; la troisième, plus forte, amène un court arrêt du cœur, avec coïncidence de chute faible de la pression.

Cette expérience a été renouvelée plusieurs fois; toujours nous avons obtenu les mêmes manifestations: la diminution de l'excitabilité du nerf pneumogastrique, l'élévation de la pression artérielle.

Des circonstances indépendantes de notre volonté ne nous ont pas permis de refaire chez le chien, ainsi que nous avons eu la satisfaction de le faire chez les animaux à sang froid, une série d'essais aussi nombreux que nous l'aurions désiré pour pouvoir l'in-

fluence considérable des différences de doses, chez les animaux supérieurs comme chez la grenouille ; néanmoins, nous nous croyons autorisé à conclure que, chez le chien, de fortes doses de cocaïne (de 3 à 6 centigrammes) en injection intra-veineuse déterminent une prompte et considérable chute de la pression sanguine.

Nous aurions aussi désiré refaire une expérience délicate et difficile dont il est fait mention dans le mémoire de von Anrep et que nous ne voyons reproduite nulle part ailleurs. Mais les difficultés de ce genre d'expériences sont telles que nous devons nous contenter de donner pour ce qu'elle vaut l'opinion de l'auteur allemand qui, il faut le reconnaître, a déterminé avec beaucoup de sagacité l'action physiologique de la cocaïne. Voici comment il s'exprime :
« La section des nerfs splanchniques, pendant l'intense élévation de la pression (action des doses faibles), produit un abaissement momentané de la pression sanguine. L'excitation des splanchniques (bout périphérique) provoque à nouveau une élévation de la pression.

« Par contre, durant le stade d'abaissement de la pression qui suit l'administration des fortes doses de cocaïne, la section, comme l'excitation des nerfs splanchniques, reste sans résultat appréciable. »

CONCLUSIONS

1° L'action de la cocaïne sur l'appareil circulatoire présente de grandes variations suivant les doses de cocaïne employées.

2° A faible dose, chez les grenouilles (animaux à sang froid) qui sont très sensibles à l'action de cette substance, la cocaïne ralentit les battements du cœur en augmentant simultanément la pression sanguine générale.

3° A forte dose elle ralentit les battements du cœur en abaissant d'une manière notable la pression intra-vasculaire.

4° Outre le ralentissement des battements du cœur, les doses fortes manifestent leur action sur cet organe en produisant de l'ataxie cardiaque consécutive au ralentissement initial, ataxie à laquelle succède enfin un arrêt définitif du cœur en diastole.

Le ventricule est touché par le poison avant les oreillettes, et, quand il s'arrête en diastole,

celles-ci se contractent encore faibles et ralenties pendant quelques minutes.

5° A l'examen direct on constate, toujours chez la grenouille, que les faibles doses amènent une vaso-constriction persistante des artérioles correspondant à la partie examinée, vaso-constriction qui se transforme en une vaso-dilatation permanente sous l'influence des doses plus fortes.

Chez les animaux à sang chaud (chiens), une même variabilité dans les résultats a été observée (élévation, abaissement de la pression) ; elle doit reconnaître les mêmes causes que chez les animaux à sang froid.

VU BON A IMPRIMER

Le Président de thèse,

P. MORAT.

VU BON A IMPRIMER

Le Doyen,

LORTET.

PERMIS D'IMPRIMER

Le Recteur,

ÉM. CHARLES.

Lyon, le 30 juillet 1885.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

NIEMANN (Albert de Ganslar). — *Ueber eine neue organische Base in den Cocablättern*. Inaugural dissertation. *Vierteljahrsschrift für praktische pharmacie*, t. IX, 1860.

WOHLER. — Wohler à Heidinger. *Ueber das cocaïn, eine neue organische Base in der coca*. 1 broch. in. 8°, Wien, 1860. reproduit dans les *Annalen der chemie und pharmacie* de Liébig et Wohler, t. 114, p. 213, 1860, traduit dans le *Journal de pharmacie et de chimie* 3^e série, t. 38, p. 167, année 1860.

MANTEGAZZA. — *Sulle virtù igieniche et medicinali della coca, e sugli alimenti nervosi in generale*. *Annali universali di medicina* t. CLXVII fasc. 501, Mars 1859.

SCHROFF. — *Zeitschrift der Gesellschaft Wiener Aerzte*, 1862. *Journal de la Société des médecins de Vienne*.

H. ROSSIER. — *Action physiologique des feuilles de coca*. *Echo médical, Journal de Neuchâtel*, avril 1861.

DEMARLE. — *Essai sur la coca du Pérou*. Thèse de Paris, 1862.

GOSSE. — *Monographie de l'érythroxyton coca*. Bruxelles 1862.

FRONMÜLLER. — *Coca und Cât. Pharmakologische Studien* Prager Vierteljahrsschrift Band III, p. 109.

PLOSS. — *Schmidts Jahrbuch* 1863 Band XX p. 181.

MORÉNO. — *Recherches chimiques et physiologiques sur l'érythroxyton coca et la cocaïne*. Thèse de Paris, 1868.

LIPPMANN. — *Étude sur la coca du Pérou*. Thèse de Strasbourg, 1868.

GAZEAU. — *Nouvelles recherches expérimentales sur la pharmacologie, la physiologie et la thérapeutique du coca*. Paris 1870.

NIKOLSKY. — *Beitrag zur Cocaïn wirkung auf den Thierorganismus*. St-Petersbourg, 1872.

TARCHANOFF. — *Cocaïn und Diabetes* 1872 Russisch.

DANINI. — *Ueber physiologische Wirkung und therapeutische Anwendung des Cocaïn*, Charkon, 1873, Russisch.

ALEXANDER BENNETT. — *An experimental inquiry in to the physiological actions of theine, caféine, guaranine, cocaïne and theobromine*. *Edinburgh medical Journal*, octobre 1873, p. 323 et *Britisch medical Journal*, 18 avril 1874, p. 510.

B. VON ANREP. — *Ueber die physiologische Wirkung des Cocaïn*. *archiv. für die gesammte Physiologie des Menschen und der Thiere*, von Pflüger, 21 vol., 1880.

COUPARD et BORDEREAU (cités par Laborde). — *Revue de physiologie appliquée à la thérapeutique*. — Le coca et la cocaïne, *Tribune médicale*, 27 octobre 1882, n° 732, p. 414, et Société de Biologie, séance du 22 novembre 1884. *Note préliminaire, sur l'action physiologique de la cocaïne et de ses sels*.

RONDOT et GLEY (cités par Laborde). — Société de Biologie séance du 22 novembre 1884, n° 732, p. 414.

KOLLER, de Vienne. — *Ueber die Verwendung de cocaïn zur anesthesirung am Auge*. *Wiener medizinische Wochenschrift*, n° 43, 1884, traduit dans le *Progrès Médical* du 29 novembre 1884, par le docteur Leplat, assistant à l'Université de Liège.

KÖNIGSTEIN, de Vienne Privat docent. — *Ueber das cocaïnium muriaticum in seiner Anwendung in der oculistik* *Wiener medizinische Presse*, n°s 42 et 43, 1884.

KNAPP, de New-Yorck. — *Medical Record*, 25 octobre 1884 et 7 février 1885.

E. MEYER. — *Revue générale d'ophthalmologie*, n° 3, 31 mars 1885.

VULPIAN. — *Sur l'action anesthésique du chlorhydrate de cocaïne*. *Comptes-rendus de l'Académie des Sciences*, n° 20, séance du 17 novembre 1884.

LABORDE. — Société de Biologie : *Étude expérimentale de l'action physiologique de la cocaïne et de ses sels*. Séances des 22 novembre et 27 décembre 1884.

GRASSET. — *Sur l'action anesthésique cutanée du chlorhydrate de cocaïne*. Comptes-rendus de l'Académie des Sciences, n° 22, 1^{er} décembre et n° 25, 22 décembre 1884.

DUJARDIN-BAUMETZ. — Société de thérapeutique, décembre 1884 et janvier 1885.

A. CHARPENTIER. — *Action locale du chlorhydrate de cocaïne sur les fonctions cérébrales*. Comptes-rendus de la Société de Biologie, séance du 27 décembre 1884.

A. CHARPENTIER. — *Action du chlorhydrate de cocaïne sur la fermentation alcoolique et sur la germination*. Société de Biologie, séance du 11 janvier 1885.

A. CHARPENTIER. — *Action de la cocaïne sur certains infusoires à chlorophylle*. Société de Biologie, séance du 14 mars 1885.

DUBOIS. — *Action de la cocaïne sur la germination*. — Société de Biologie, séance du 17 janvier 1885.

REGNARD. — *Action de la cocaïne sur la fermentation alcoolique, sur le résultat de l'immersion d'un poisson dans une solution faible de chlorhydrate de cocaïne*. — Société de Biologie, séance du 17 janvier 1885.

P. BERT. — *Note sur l'action de la cocaïne sur la peau*. Société de Biologie, séance du 17 janvier 1885.

DUQUESNEL. — Société de Biologie, 13 mars 1885.

BROWN-SÉQUARD. — *Inhibition à la douleur dans le corps tout entier sous l'influence de l'irritation de la muqueuse laryngée par la cocaïne*. Comptes-rendus de la Société de Biologie, n° 10, mars 1885, séance du 14 mars.

ARLOING. — *Action physiologique de la cocaïne*. Société de Biologie, 3 avril 1885. *Lyon-Médical*, 17 mai 1885.
